

⑤

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

Int. Cl.:

C 07 d

A 61 k

DEUTSCHES PATENTAMT



⑤

Deutsche Kl.: 12 p. 9

30 h, 2/36

⑩

⑪

⑫

⑬

⑭

Offenlegungsschrift 1 929 950

Aktenzeichen: P 19 29 950.4

Anmeldetag: 12. Juni 1969

Offenlegungstag: 5. März 1970

Ausstellungspriorität: —

⑮

Unionspriorität

⑯

Datum: 21. Juni 1968

⑰

Land: Österreich

⑱

Aktenzeichen: A 5988-68

⑤

Bezeichnung: Neue trisubstituierte 2-Arylaminoimidazoline und Verfahren zu deren Herstellung

⑥

Zusatz zu: —

⑦

Ausscheidung aus: —

⑧

Anmelder: C. H. Boehringer Sohn, 6507 Ingelheim

Vertreter: —

⑨

Als Erfinder benannt: Stähle, Dr. Helmut; Köppe, Dr. Herbert; Kummer, Dr. Werner; Zeile, Dr. Karl, 6507 Ingelheim

Benachrichtigung gemäß Art. 7 § 1 Abs. 2 Nr. 1 d. Ges. v. 4. 9. 1967 (BGBl. I S. 960): —

DT 1 929 950

1181100000

© 2.70 009 810 1811

8 120

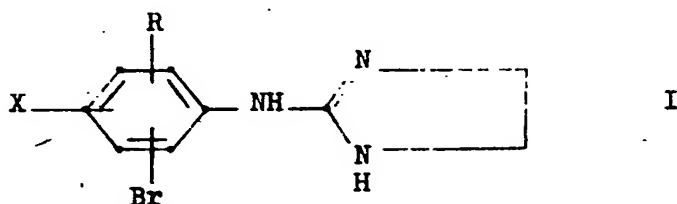
BEST AVAILABLE COPY

Dr. F. Zumstein sen. - Dr. E. Assmann
Dr. R. Koenigsberger - Dipl. Phys. R. Holzbauer
Dr. F. Zumstein jun.
Patentanwälte
8 München 2, Bräuhausstraße 4/III

C.H. BOEHRINGER SOHN, Ingelheim am Rhein
=====

Neue trisubstituierte 2-Arylaminoimidazoline und
Verfahren zu deren Herstellung

Die Erfindung betrifft neue trisubstituierte 2-Arylamino-
imidazoline mit mindestens 2 Halogenatomen der allgemeinen
Formel

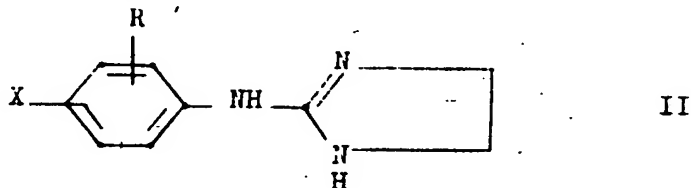


und deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze
mit wertvollen therapeutischen, insbesondere blutdrucksen-
kenden und magensekretionshemmenden Eigenschaften, sowie
eine neues Verfahren zur Herstellung derselben.

In dieser Formel bedeuten R Fluor, Chlor, die Trifluor-
methyl-, die Cyanogruppe oder Alkyl- oder Alkoxyreste
mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und X Fluor, Chlor, Brom.

Die Herstellung der neuen Verbindungen der Formel I erfolgt nach folgendem Verfahren:

Bromierung von Verbindungen der allgemeinen Formel



in der R und X die oben angegebene Bedeutung besitzen. Die Umsetzung kann unter Bedingungen erfolgen, wie sie für die Halogenierung von Phenolen gebräuchlich sind. Die Ausgangsverbindungen der Formel II müssen in Form der Basen vorliegen. Säureadditionssalze lassen sich nach diesem Verfahren nicht halogenieren. Bei dieser Umsetzung fallen die Endprodukte in Form der Hydrobromide an, die gewünschtenfalls mittels Alkalibehandlung in die freien Basen überführt werden können. Aus den Basen können dann gegebenenfalls andere Säureadditionssalze erhalten werden.

Kernbromierungen an in 2-Stellung über eine stickstoffhaltige Brücke arylsubstituierten Imidazolidinen sind bisher in der Literatur nicht bekannt geworden. Die als Ausgangsverbindungen eingesetzten 2-Phenylaminoimidazoline der Formel II reagieren stark basisch und besitzen außerdem freie NH-Gruppen. Bei der Umsetzung dieser Verbindungen mit Brom war daher zumindest zu erwarten, daß sich wie bei anderen

in 2-Stellung substituierten Imidazolin- die N-Bromverbin-
dungen bilden würden, wenn man sich sogar unter den eben
Bedingungen einer Halogenierung eine Aufspaltung des Imi-
dazolinringes zu befürchten war. Es ist daher durchaus über-
raschend, daß Verbindungen der allgemeinen Formel I auf
diesem Wege in guten Ausbeuten darstellbar sind. Überdies
gelingt es nach dem anwendungsgemäßen Verfahren, auch sol-
che Verbindungen in guter Ausbeute herzustellen, die nach
dem aus der belgischen Patentschrift 623 350 bekannten Iso-
thiuroniumsalzverfahren gar nicht oder nur schlecht zugäng-
lich sind.

Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel II können
nach dem Verfahren der belgischen Patentschrift 623 350
durch Erhitzen von Arylisothiuroniumsalzen mit Äthyl-
diamin hergestellt werden.

Die gemäß der Erfindung herstellbaren 2-Arylaminoimida-
zoline der allgemeinen Formel I können auf übliche Weise
in ihre physiologisch verträglichen Säureadditionssalze
überführt werden. Zur Salzbildung geeignete Säuren sind
beispielsweise Salzsäure, Salpetersäure, Essigsäure, Oxal-
säure, Maleinsäure, Weinsäure und Zitronensäure.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I
haben wertvolle blutdrucksenkende Eigenschaften und können
daher beispielsweise bei der Behandlung der verschiedenen
Erscheinungsformen der Hypertonie Verwendung finden. Als
besonders wertvoll haben sich dabei solche Verbindungen

der allgemeinen Formel I herausgestellt bei denen der Phenylkern durch 3 Halogenatome substituiert ist. Bevorzugte Verbindungen sind: 2-(2,6-Dichlor-4-brom-phenylamino)-imidazolin-(2), 2-(2-Chlor-4-methyl-6-brom-phenylamino)-imidazolin-(2), 2-(2,4-Dichlor-6-brom-phenylamino)-imidazolin-(2), 2-(2-Äthyl-4-chlor-6-brom-phenylamino)-imidazolin-(2), 2-(2-Chlor-4-brom-6-methyl-phenylamino)-imidazolin-(2), 2-(2-Chlor-4-tertiär-butyl-6-brom-phenylamino)-imidazolin-(2), 2-(2,4-Difluor-6-brom-phenylamino)-imidazolin-(2), 2-(2-Fluor-4-chlor-6-brom-phenylamino)-imidazolin-(2), 2-(2-Trifluormethyl-4,6-dibrom-phenylamino)-imidazolin-(2), 2-(2-Fluor-4,6-dibrom-phenylamino)-imidazolin-(2), 2-(2,6-Dibrom-4-methyl-phenylamino)-imidazolin-(2), 2-(2-Methyl-4-chlor-6-brom-phenylamino)-imidazolin-(2), 2-(2,5-Dichlor-4-brom-phenylamino)-imidazolin-(2), 2-(2,6-Dibrom-4-cyanophenylamino)-imidazolin-(2), 2-(2-Chlor-4,6-dibrom-phenylamino)-imidazolin-(2), 2-(2,6-Dibrom-4-chlor-phenylamino)-imidazolin-(2) und 2-(2-Methoxy-4-chlor-6-brom-phenylamino)-imidazolin-(2), 2-(2-Brom-4-fluor-6-methyl-phenylamino)-imidazolin-(2), 2-(2,4-Dibrom-6-methyl-phenylamino)-imidazolin-(2).

Verbindungen der allgemeinen Formel I sowie deren Säureadditionssalze können oral oder auch parenteral angewendet werden. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in einer Dosierung von 0,05 bis 100, vorzugsweise 0,5 bis 20 mg Verwendung finden. Die Verbindungen der Formel I bzw. ihre Säureadditionssalze können auch mit anderen blutdrucksenkenden Mitteln, beispielsweise Benzothiadiazinen, oder auch

009810/1811

BAD ORIGINAL

mit andersartigen Wirkstoffen, z. B. Spasmolytika, zum Einsatz gelangen.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können in üblicher Weise unter Verwendung der gebräuchlichen galenischen Hilfsstoffe in verschiedene Zubereitungsformen für orale und parenterale Anwendung überführt werden.

Für die orale Anwendung kommen insbesondere Tabletten, Pillen, Granulate, Emulsionen, Lösungen, Suspensionen oder Kapseln in Frage. Die Herstellung von Tabletten, Pillen und Granulaten erfolgt vorzugsweise durch Vermischen einer oder mehrerer Verbindungen der Formel I mit mindestens einem inerten Trägerstoff, z. B. Calciumcarbonat, Stärke, Alginsäure oder Milchezucker. Außerdem können diese Mischungen zusätzliche Schmier-, Binde-, Gleit- und/oder Sprengmittel sowie Mittel zur Erzielung eines Depoteffektes enthalten.

Flüssige Zubereitungen für orale Anwendung enthalten vorzugsweise inerte Verdünnungsmittel z. B. Wasser; ferner können außerdem Netz- und Suspendiermittel sowie Geschmacks-korrigentien zugesetzt werden.

Als Kapseln werden bevorzugt Gelatine-kapseln verwendet, die eine oder mehrere aktive Substanzen, gegebenenfalls unter Zusatz eines geeigneten Verdünnungsmittels, enthalten.

009810/1811

/6.
BAD ORIGINAL

für die parenterale Anwendung; werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in sterilem Wasser oder anderen geeigneten sterilen Flüssigkeiten, wie Glykolen oder pflanzlichen Ölen, gelöst, emulgiert oder suspendiert.

Solche Zubereitungen können gegebenenfalls weitere Netz-, Emulgier- oder Dispergiermittel enthalten. Für die parenterale Anwendung sind außerdem sterile Zubereitungen in fester Form möglich, die unmittelbar vor der Anwendung in einer geeigneten sterilen Flüssigkeit gelöst werden.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung ohne sie zu beschränken.

Beispiel 1

2-(2,6-Dichlor-4-brom-phenylamino)-imidazolin-(2)

0,2 g (0,04 Mol) 2-(2,6-Dichlorphenylamino)-imidazolin-(2) werden in 50 ml Chloroform gelöst und der Lösung bei 10°C langsam unter Eiskühlung 4,1 ml Brom zugetropft. Die sich bildende dicke Suspension läßt man über Nacht bei Raumtemperatur stehen, versetzt anschließend mit Äther und saugt vom gebildeten Niederschlag ab. Zur Entfärbung des noch leicht gefärbten Hydrobromids wird in einem Aceton-Methanol-Gemisch gelöst und mit Äther wieder gefällt.

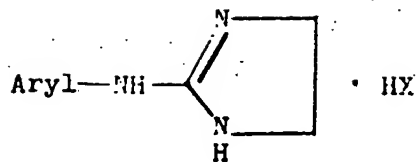
/1

009810/1811

BAD ORIGINAL

Man erhält nach dem Absaugen und Trocknen 8,5 g Hydrobromid des 2-(2,6-Dichlor-4-brom-phenylamino)-imidazolin-(2) vom Fp. 251 - 253°C. Ausbeute 54,5 % der Theorie.

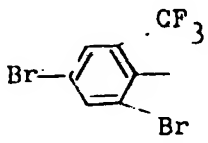
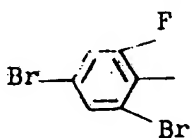
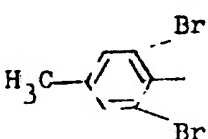
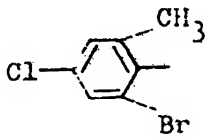
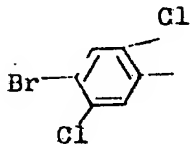
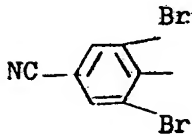
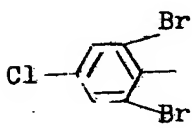
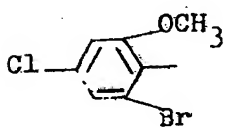
Analog der in Beispiel 1 beschriebenen Arbeitsweise wurden noch folgende Verbindungen hergestellt:



Beispiel	Aryl	HX	Fp. °C	Ausbeute, %
2	<chem>Cc1ccc(Cl)c(Br)c1</chem>	HCl	302	42
3	<chem>Clc1cc(Cl)c(Br)cc1</chem>	HBr	224-227	64
4	<chem>CCc1cc(Cl)c(Br)cc1</chem>	HBr	242-244	79
5	<chem>BrCc1ccccc1Cl</chem>	HBr	234-236	70
6	<chem>CC(C)(C)c1cc(Cl)c(Br)cc1</chem>	HBr	278-280	75
7	<chem>Fc1cc(Br)cc(F)cc1</chem>	HBr	214-215	71
8	<chem>Clc1cc(F)c(Br)cc1</chem>	HBr	218-219	82

009810/1811

BAD ORIGINAL

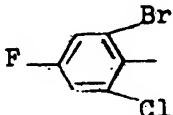
Beispiel	Aryl	HX	Tp. °C	Ausbeute, %
9		HBr	273	82
10		HBr	238-239	73
11		HBr	258-260	73
12		HBr	228-229	80
13		HBr	250-253	94
14		-	227-229	11
15		HBr	267-268	45
16		HNO ₃	176	20

009810/1811

/10

APR 1965

BAD ORIGINAL

Beispiel	Aryl	HX	Fp. °C	Ausbeute, %
17		HBr.	296-298	90

Beispiel 18

Nach der in Beispiel 1 beschriebenen Arbeitsweise wurde ausgehend von 2-(4-Fluor-6-methyl-phenylamino)-imidazolin-(2) durch Bromierung das 2-(2-Brom-4-fluor-6-methyl-phenylamino)-imidazolin-(2)-hydrobromid vom Fp = 257°C, in einer Ausbeute von 45,5 % der Theorie, hergestellt.

Beispiel 19

Analog dem Beispiel 1 wurde ausgehend vom 2-(4-Brom-6-methyl-phenylamino)-imidazolin-(2) durch Bromierung das 2-(2,4-Dibrom-6-methyl-phenylamino)-imidazolin-(2)-hydrobromid vom Fp = 251 - 252°C, in einer Ausbeute von 88 % der Theorie, hergestellt.

/11

009810/1811

BAD ORIGINAL

Beispiel aTabletten:

2-(2-Brom-4-fluor-6-chlor-phenylamino)- imidazolin-(2)-hydrochlorid	0,1 mg
Milchzucker	54,9 mg
Maisstärke	30,0 mg
lösliche Stärke	4,0 mg
Magnesiumstearat	1,0 mg
insgesamt	90,0 mg

Beispiel bTabletten:

2-(2,6-Dibrom-4-chlor-phenylamino)- imidazolin-(2)-hydrobromid	0,5 mg
Milchzucker	54,5 mg
Maisstärke	30,0 mg
lösliche Stärke	4,0 mg
Magnesiumstearat	1,0 mg
insgesamt	90,0 mg

Beispiel cTropfen:

2-(2-Fluor-4-chlor-6-brom-phenylamino)- imidazolin-(2)-hydrobromid	0,02 g
p-Hydroxybenzoesäure-methylester	0,07 g
p-Hydroxybenzoesäure-propylester	0,03 g
entmineralisiertes Wasser	ad 100 ml

009810/1811

/12

BAD ORIGINAL

Beispiel d

Ampullen:

2-(2,4-Dichlor-6-brom-phenylamino)-
imidazolin-(2)-hydrobromid

0,050 mg

Natriumchlorid

18,0 mg

destilliertes Wasser...

ad

2 ml

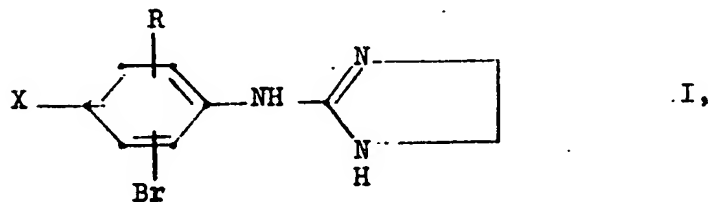
/13

009810/1811

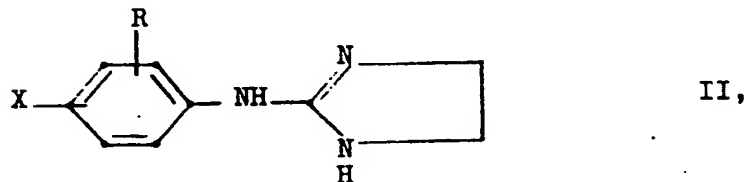
BAD ORIGINAL

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Verfahren zur Herstellung von trisubstituierten 2-Arylamino-imidazolin-(2) der allgemeinen Formel



in der R Fluor, Chlor, die Trifluormethyl- oder Cyano-
gruppe, Alkyl- oder Alkoxyreste mit 1 bis 4 Kohlenstoff-
atomen und X Fluor, Chlor, Brom bedeuten, und deren
physiologisch verträglichen Säureadditionssalzen, da-
durch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der allge-
meinen Formel



in der R und X die obige Bedeutung besitzen, bromiert
und gegebenenfalls aus dem entstandenen Hydrobromid die
Base freisetzt und diese in ein anderes Säureadditions-
salz überführt.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel I, nach Anspruch 1,
worin R und X die obige Bedeutung haben, sowie deren
Säureadditionssalze.

3. Verbindungen nach Anspruch 2, in der R und X Halogenatome bedeuten.
4. Pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend als Wirkstoffe Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R und X die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, oder deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze.
5. Methode zur Bekämpfung der Hypertonie mittels Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R und X die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, oder deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalzen.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.